



北海道公立大学法人  
**札幌医科大学**  
Sapporo Medical University

SAPPORO MEDICAL UNIVERSITY INFORMATION AND KNOWLEDGE REPOSITORY

Title 論文題目	Elevation of Fatty Acid-Binding Protein 4 Is Predisposed by Family History of Hypertension and Contributes to Blood Pressure Elevation (脂肪酸結合タンパク 4 濃度の上昇は高血圧の家族歴に影響を受け、血圧上昇に寄与する)
Author(s) 著 者	太田, 英喜
Degree number 学位記番号	乙第 2748 号
Degree name 学位の種類	博士 (医学)
Issue Date 学位取得年月日	2013-07-02
Original Article 原著論文	American Journal of Hypertension. 2012; 25: 1124-1130
Doc URL	
DOI	
Resource Version	Author Edition

# 博士論文の要約

報告番号 乙 第 2748 号 氏 名 太 田 英 喜

## **Elevation of fatty acid-binding protein 4 is predisposed by family history of hypertension and contributes to blood pressure elevation**

(脂肪酸結合タンパク 4 濃度の上昇は高血圧の家族歴に影響を受け、血圧上昇に寄与する)

### **【研究目的】**

脂肪酸結合タンパク (Fatty Acid-Binding Protein: FABP) は、飽和および不飽和脂肪酸のような疎水性リガンドと高い親和性を持ち、細胞における脂質応答を調節する細胞内脂質シャペロンとして知られている。FABP ファミリーの一つである脂肪酸結合タンパク 4 (FABP4) は、別名 Adipocyte FABP (A-FABP) または aP2 と呼ばれ、主に脂肪細胞とマクロファージに発現している。FABP4 欠損マウスの解析から FABP4 はインスリン抵抗性および動脈硬化形成に寄与していることが報告されている。

近年、脂肪組織は単に過剰な脂質を貯蔵する器官としてのみならず、tumor necrosis factor- $\alpha$ 、レプチン、アディポネクチンなどのアディポカインと呼ばれるさまざまな生理活性物質を分泌していることが報告され、生体内における巨大な内分泌臓器であることが示されている。最近、シグナルペプチドを有さないものの FABP4 が脂肪細胞から分泌されることが報告され、その血中濃度の上昇が肥満、インスリン抵抗性、頸動脈における動脈硬化と関連することが報告された。しかしながら、FABP4 と高血圧との関連に関してはこれまでほとんど検討されていない。そこで本研究では、本態性高血圧患者および高血圧の家族歴の有無で分けた若年正常血圧者を対象に、血清 FABP4 濃度と血圧値、インスリン感受性およびその他のメタボリックマーカーとの関連を検討した。

### **【研究方法】**

#### **「研究 1」本態性高血圧患者における血清 FABP4 濃度の検討**

内分泌疾患や代謝障害に伴う二次性高血圧や脳・心血管疾患および腎臓病等の合併症のない軽症から中等症の本態性高血圧患者群 (EHT 群) 30 名 (男/女: 15/15 名、平均年齢 47.9 歳) と年齢、Body mass index (BMI) をマッチさせた正常血圧者群 (NT 群) 18 名 (男/女: 9/9 名、平均年齢 48.1 歳) を対象とした。降圧薬を含むインスリン感受性に影響を及ぼす薬剤は研究開始の少なくとも 2 週間前より休薬とした。インスリン感受性は Hyperinsulinemic-euglycemic clamp 法を用いて評価した。すなわち、一晚絶食とした上で、人工膵臓 model STG-22 (日機装社) を用いて、インスリンを  $40 \text{ mU/m}^2/\text{min}$  の速度で注入しながら、血糖値を検査前の値に保つように 20%ブドウ糖液を 2 時間注入し、最終 30 分間の平均ブドウ糖注入率をインスリン感受性の指標 (M 値:  $\text{mg/m}^2/\text{min}$ ) として用いた。NT 群における M 値の平均  $\pm 1$  標準偏差 (SD) の値をインスリン感受性のカットオフ値として、

EHT 群をインスリン感受性の EHT 群 (EHT-S 群) とインスリン抵抗性を有する EHT 群 (EHT-R 群) の 2 群に分けた。Clamp 法の開始前に、血圧を測定し平均血圧を算出した。また、末梢静脈血を採取し、FABP4、血糖値、インスリン値および脂質分画を測定した。血清 FABP4 濃度は ELISA キット (Biovendor 社) で測定した。

## 「研究 2」高血圧の家族歴を有する若年正常血圧者における血清 FABP4 濃度の検討

若年正常血圧の男性大学生をボランティアとして募り、文書同意書を得て研究登録を行った。登録基準として年齢 18-28 歳、BMI 30 kg/m<sup>2</sup> 以下、血圧 140/90 mmHg 未満、内服薬服用の無いものとした。高血圧家族歴の確認は、対象のどちらかの親が本態性高血圧に対し内服薬療法を受けている対象を家族歴あり群 (FH+群) とし、高血圧の既往が無く、健康診断において血圧 140/90 mmHg 未満の両親を持つ対象を家族歴なし群 (FH-群) と分類した。高血圧の家族歴を確認出来ない者や糖尿病の家族歴を有する対象は除外した。これらの基準に従い、計 30 名 (FH+群 15 名、FH-群 15 名) が登録され、入院下に「研究 1」で実施された検査を施行した。

## 【研究成績】

### 「研究 1」

EHT 群は NT 群と比較して有意に平均血圧が高値 ( $108.3 \pm 1.8$  vs.  $93.9 \pm 2.4$  mmHg) であり、M 値が低値 ( $162.9 \pm 9.8$  vs.  $199.5 \pm 13.2$  mg/m<sup>2</sup>/min) であった。NT 群で得られた M 値の平均 - 1SD 値 ( $143.6$  mg/m<sup>2</sup>/min) をカットオフ値として、EHT 群を EHT-S 群 (n = 18, 男/女: 9/9) と EHT-R 群 (n = 12, 男/女: 6/6) に分類した。3 群間において、年齢、性別、BMI に有意差は認めなかった。また、EHT-S 群と EHT-R 群で平均血圧に有意差は認めなかった。EHT-R 群は、NT 群と EHT-S 群と比較して、中性脂肪値と空腹時インスリン値が有意に高値であり、HDL コレステロール値と M 値は有意に低値であった。空腹時血糖値、総コレステロール値および LDL コレステロール値は 3 群間で有意差は認めなかった。全対象で、血清 FABP4 濃度は女性の方が男性に比べ有意に高値であった ( $21.9 \pm 1.9$  vs.  $17.2 \pm 1.2$  ng/ml)。さらに男女を合わせた NT 群と EHT 群の 2 群の解析では、血清 FABP4 濃度は NT 群に比して EHT 群で有意に高値であった。性別で分けると女性では EHT 群が NT 群と比して有意に高値であったが、男性では高値の傾向にとどまった。さらに、3 群間で検討すると、EHT-R 群は NT 群と比較して FABP4 濃度が有意に高値であったが、EHT-S 群は NT 群と比較すると有意差は認められず高値傾向に留まった。また、男女別の解析でも同様の結果を認めた。

単回帰分析では、血清 FABP4 濃度は年齢 ( $r = 0.34$ ,  $P < 0.05$ )、BMI ( $r = 0.35$ ,  $P < 0.05$ )、平均血圧 ( $r = 0.42$ ,  $P < 0.01$ )、中性脂肪値 ( $r = 0.34$ ,  $P < 0.05$ ) と有意な正の相関を示し、M 値 ( $r = -0.45$ ,  $P < 0.01$ ) とは負の相関を示した。性別と単相関を認めた因子を用いて血清 FABP4 濃度に対する重回帰分析を施行したところ、年齢、BMI、平均血圧および M 値が独立した説明変数として採択された。一方、平均血圧は、BMI ( $r = 0.33$ ,  $P < 0.05$ ) および血清 FABP4 濃度 ( $r = 0.42$ ,  $P < 0.01$ ) と有意な正の相関を示した。これらの相関した因子に年齢と性別を加えて重回帰分析を施行したところ、血清 FABP4 濃度が平均血圧の独立した説明変数とし

て採択された。

## 「研究 2」

FH-群と FH+群の 2 群間において、年齢、BMI、平均血圧、総コレステロール値、HDL コレステロール値、LDL コレステロール値、中性脂肪値および空腹時血糖値に有意差は認めなかったが、空腹時インスリン値は FH+群で高値の傾向 ( $P = 0.06$ ) であった。FH+群は FH-群に比して、M 値が有意に低値 ( $299.9 \pm 13.7$  vs.  $218.0 \pm 17.0$  mg/m<sup>2</sup>/min) で、血清 FABP4 濃度が有意に高値 ( $11.4 \pm 0.9$  vs.  $15.1 \pm 1.0$  ng/ml) であった。

全対象における単回帰分析では、M 値が HDL コレステロール値 ( $r = 0.43$ ,  $P < 0.05$ ) と有意な正の相関を示し、BMI ( $r = -0.45$ ,  $P < 0.05$ )、中性脂肪値 ( $r = -0.38$ ,  $P < 0.05$ )、空腹時インスリン値 ( $r = -0.58$ ,  $P < 0.01$ ) および血清 FABP4 濃度 ( $r = -0.50$ ,  $P < 0.01$ ) と有意な負の相関を示した。単相関を示した因子と高血圧の家族歴を用いて、M 値を目的変数とするステップワイズ法の重回帰分析を行ったところ、説明変数として高血圧の家族歴、血清 FABP4 濃度およびインスリン値が採択された。これらの採択された因子を用いた重回帰分析では、血清 FABP4 濃度とインスリン値が M 値の独立した説明因子となることが示された。

一方、血清 FABP4 濃度は、M 値 ( $r = -0.50$ ,  $P < 0.01$ ) および HDL コレステロール値 ( $r = -0.46$ ,  $P < 0.05$ ) と有意な負の相関を示し、BMI ( $r = 0.45$ ,  $P < 0.05$ ) および中性脂肪値 ( $r = 0.44$ ,  $P < 0.05$ ) と有意な正の相関を示した。単相関を認めた因子と高血圧の家族歴を用いてステップワイズ法の重回帰分析を行ったところ、M 値のみが採択され、血清 FABP4 濃度の独立した説明変数となることが示された。

## 【考察】

本態性高血圧患者の検討から、血清 FABP4 濃度は BMI、血圧、インスリン抵抗性、脂質異常と関連すること、さらには血清 FABP4 濃度が血圧値の独立した規定因子となることが示された。また、若年正常血圧者においては、インスリン感受性の指標である M 値と血清 FABP4 濃度が互いに独立した規定因子であることが示された。本研究は、無治療の本態性高血圧患者において血清 FABP4 濃度が高値であること、高血圧の家族歴を有する若年血圧正常者で、すでにインスリン感受性の低下と FABP4 濃度の上昇を認め、これらが高血圧発症の遺伝的素因となる可能性を示した最初の報告である。

過去の動物モデルを用いた検討から、FABP4 は脂肪細胞とマクロファージの細胞内における代謝や炎症経路に作用することで、インスリン抵抗性、2 型糖尿病を含むメタボリックシンドロームの機序に重要な役割を担うことが示されている。また、FABP4 阻害薬によりインスリン抵抗性、糖尿病および動脈硬化を治療できる可能性も報告されている。しかしながら、これまで血圧上昇における FABP4 の役割に関しては検討されていない。これまでに、血中 FABP4 濃度と血圧との相関に関する報告は散見されるが、ほとんどの研究で降圧薬をはじめとする各種薬剤が使用されている者が対象であるため、薬剤による影響が無視できない。そこで本研究では、完全に無治療の対象者を注意深く登録した。

これまでに少数例での検討が多いものの、高血圧の家族歴が高血圧発症に影響する報告は数多くなされており、高血圧の家族歴を有することが 20 代から 80 代に及ぶ期間の血圧

上昇の誘因となることが示されている。インスリン感受性の低下、交感神経活性の増加、炎症反応の増加などが高血圧の家族歴と関連することが報告されている。本研究で示された血清 FABP4 濃度と高血圧の家族歴やインスリン抵抗性との強い関連や、過去の FABP4 と炎症との関連があるという報告から、FABP4 は高血圧発症の遺伝的背景因子となることが示唆される。また過去に、FABP4 のプロモーター領域の遺伝子多型 (T-87C) により、脂肪細胞における FABP4 の発現が低下し、中性脂肪値や心血管疾患リスクの低下と関連することが報告されている。今後、遺伝的要因と FABP4 濃度との関連を明らかにすることが必要と考えられる。

インスリン抵抗性を有する本態性高血圧患者と高血圧の家族歴を有する若年正常血圧男性における FABP4 濃度の上昇の詳細な機序は明らかではないが、1 型糖尿病モデルの動物実験で、インスリン治療が脂肪組織での FABP4 発現を増加させるとの報告があり、インスリン抵抗性に伴う高インスリン血症により脂肪細胞における FABP4 の発現と分泌が増加する可能性が考えられる。しかしながら、「研究 2」では、FH-群と FH+群間におけるインスリン濃度に有意差は認められなかったにも関わらず、M 値と FABP4 値は両群間で有意差が認められた。この結果と FABP4 阻害によりインスリン感受性が増加するという報告から、FABP4 が直接インスリン感受性に影響を与えるということが示唆される。血中の FABP4 が直接関与するかどうかについてはリコンビナントタンパクによる効果などを検証することが必要と思われる。

最近、FABP4 が静脈や毛細血管における血管内皮細胞にも発現することが報告された。また、通常動脈の内皮細胞には発現を認めないものの、動脈硬化マウスモデルである ApoE 欠損マウスにおいて、加齢に伴い動脈の内皮細胞にも FABP4 が発現し、内皮機能障害と関連することが報告されている。一方、血中 FABP4 濃度の上昇が血管内皮機能障害と関連することも報告されていることから、FABP4 は血管内皮細胞に直接作用し、血管内皮機能や血圧の調節を行っている可能性も示唆される。

血中の FABP4 を測定することが、高血圧や動脈硬化性疾患のリスクを有する患者を同定する新たな治療アプローチとなる可能性がある。実際我々は最近、心血管イベントのハイリスク群である末期腎不全患者において、血清 FABP4 濃度が新規の心血管イベント発症の予測規定因子となる可能性を報告した。今後、FABP4 が動脈硬化性疾患の予防における新たなターゲットとなることが期待される。

## 【結語】

高 FABP4 血症が本態性高血圧患者にけるインスリン抵抗性と関連した。また、高血圧の家族歴を有する若年正常血圧者において、血清 FABP4 濃度の高値とインスリン感受性の低下を認め、将来の高血圧発症の一因となることが示唆された。血清 FABP4 濃度の上昇に関する遺伝学的分析は、将来の高血圧やインスリン抵抗性の発症を予防する上で役立つ可能性があり、更なる検討が期待される。